

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

115

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre PHELINE

Né le 26 Janvier 1912, à BLIDA (Algérie)

L'Insuline protamine-zinc

Son application au traitement
du diabète infantile

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre PHELINE

Né le 26 Janvier 1912, à BLIDA (Algérie)

L'Insuline protamine-zinc

Son application au traitement
du diabète infantile

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 COUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 ENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. . . . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). . . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 BENTANO Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE Guy. . . Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. --- Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. --- Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY

Clinique médicale

MM
 BASSET
 BROCO
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 ECALLE
 METZGER

Clinique chirurgicale

Clinique obstétricale

V. --- Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PERE

A MES PARENTS

En témoignage de grande affection
et de profonde reconnaissance.

A MA SŒUR

A MES FRERES

JEAN, CHARLES, JACQUES ET CHRISTIAN

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour le précieux enseignement que nous avons reçu dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUCAS

*Ancien chef de Clinique
à la Faculté de Médecine de Paris*

Qui nous a guidé de ses précieux
conseils au cours de l'élaboration
de notre travail.

En témoignage de notre vive gra-
titude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HUAS

En témoignage de profonde re-
connaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOMBARD

Professeur à la Faculté de Médecine d'Alger

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONTPELLIER

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine d'Alger

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MATHIEU

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR METIVET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN

MONSIEUR LE DOCTEUR BOLTANSKY

MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

MONSIEUR LE DOCTEUR GARCIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. QUENU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ARMAND DELILLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

L'INSULINE PROTAMINE-ZINC

SON APPLICATION AU TRAITEMENT DU DIABÈTE INFANTILE

INTRODUCTION

S'il est avéré que la découverte de l'insuline a fait faire au traitement du diabète maigre un progrès inestimable, il est bientôt apparu que l'application de l'insuline ordinaire n'allait pas sans inconvénients et les chercheurs se sont efforcés de découvrir de nouveaux produits dérivés d'elle-même et qui, tout en gardant ses propriétés hypoglycémiantes, n'en auraient pas les désavantages.

Le dernier en date de ces produits est l'Insuline-protamine-zinc : c'est à son étude, et plus particulièrement à l'intérêt qu'elle peut présenter dans le traitement du diabète infantile que veut s'attacher ce modeste travail.

Dans une première partie, après avoir revu rapidement les inconvénients de l'insuline ordinaire, les différentes étapes des chercheurs, nous envisagerons brièvement les effets de l'Insuline-protamine-zinc en général ; la deuxième partie, plus importante, sera consacrée au traitement du diabète infantile, par la nouvelle insuline, ainsi qu'aux essais qui ont été faits à l'étranger, puis en France.

PREMIERE PARTIE

L'insuline en général

1° Les inconvénients de l'insuline ordinaire

Ils proviennent de ce que celle-ci ne peut en aucun cas reproduire la sécrétion physiologique normale toujours adaptée aux besoins de l'organisme.

Chez les diabétiques habituels, après l'injection d'insuline, la glycémie tombe assez brusquement : cette action débutant au bout d'une demi-heure environ est maxima en 4 à 5 heures et cesse déjà au bout de 8 heures et cela quel qu'ait été la dose injectée : de cette façon, l'ascension glycémique de la deuxième moitié de la nuit échappe au contrôle de l'injection de la veille.

Chez certains diabétiques en outre, l'insuline a une action brutale et encore plus courte, si bien que l'on peut voir avec des accidents hypoglycémiques coexister glycosurie et acétonurie ou bien, au cours de la même journée, se succéder accidents hypoglycémiques et phases d'acétonurie.

Ces diabètes insulino-instables, nous le verrons plus loin, sont particulièrement fréquents chez l'enfant.

Dans une certaine mesure, on peut remédier à ces inconvénients par la multiplication des piqûres : 2, 3, voire une quatrième injection vers minuit dans les diabètes graves : on conçoit combien sont fastidieuses ces piqûres multiples et cela d'autant plus que l'on est obligé de fixer leur horaire par rapport aux repas :

Elles peuvent amener le malade à refuser le traitement,

Elles peuvent être une porte ouverte à l'infection,

Elles pourraient à la longue modifier localement les qualités absorbantes du tissu cellulaire sous-cutané.

2° Les nouvelles insulines

On a donc été amené à modifier l'insuline ordinaire et particulièrement à retarder et prolonger son action par combinaison avec des substances à absorption ralentie, vasoconstrictives ou antagonistes.

La première de ces nouvelles insulines a été l'insuline huileuse (BERNHARDT et STRAUCH, CHABANIER, HEDVALL, LEYTON, MEYLER). Elle a été abandonnée, l'huile seule se résorbant lentement mais non l'insuline.

On peut en rapprocher l'insuline Durante étudiée en Allemagne (KATSCH, SCHÆLDER et KLAT, UMBERT et STØRRING), suspension d'insuline dans un système colloïdal additionné d'acide oléique : les résultats en ont été très inégaux, la libération inégale d'insuline génératrice d'accidents.

L'Insuline adrénalisée (J. V. CLAUSEN et LOLTRUP)

n'a pas eu meilleur sort : elle est nettement contr'-indiquée chez ces candidats à l'artériosclérose (BouLIN), elle n'a pas toujours une efficacité très nette (FREY).

Comme elle, l'insuline « dépôt » de BRÜNNENGRABER (insuline associée au lobe postérieur d'hypophyse) a une action retardée mais non prolongée à cause de la phase vasodilatatrice réactionnelle consécutive (SCHWERS).

Enfin, l'insuline tannin aurait eu des résultats un peu meilleurs entre les mains de GRAY ; cependant les essais de NOBÉCOURT et DUCAS en ont été infructueux : les injections étaient douloureuses, ces auteurs n'ont pas constaté d'action retardée.

Dans un autre ordre d'idées, on a tenté d'obtenir l'insuline sous la forme où elle est présumée circuler dans l'organisme (combinaison proteidique), capable de précipiter au contact des tissus et d'avoir ainsi une absorption retardée :

HAGEDORN a eu le mérite de cette découverte : en associant l'insuline à une protamine extraite du sperme de *Salmo-iridius* (truite arc en ciel) il a donné naissance à l'insuline-protamine (ou insulinate de protamine ou insuline retard) qui, avec un point isoélectrique à 7,2 précipite au contact des tissus.

Expérimentalement et cliniquement, on a pu montrer que l'action de cette insuline débutant au bout de six heures se prolonge douze heures. Mais, si les résultats obtenus par les auteurs Danois (HAGEDORN, JENSEN, KRARUP, WARSTRUP) ont été confirmés aux

Etats-Unis (ROOT à Boston, KERR à Toronto, STRAGUE, DRYSDALE à Rochester), en France, le protaminé d'insuline recevait un accueil réservé (RATHERY, TRAVERSE) et LABBÉ et BOULIN ne lui reconnaissaient aucune supériorité.

3° L'insuline-protamine-zinc ;
sa découverte, sa présentation, ses effets,
son mode d'emploi en général

L'addition d'un sel de zinc (chlorure ou sulfate) à l'insuline protaminée a découlé d'un autre ordre de recherches :

On avait constaté que l'insuline cristallisée avait une action plus régulière et plus longue que l'insuline ordinaire. SCOTT et FISHER (Toronto 1935) ont prouvé que la cristallisation de l'insuline est plus facile en présence de zinc, métal qui existe en quantité notable dans le pancréas. De plus, le zinc se combine facilement à l'insuline, aux protamines basiques et il prolonge l'action du complexe (expérimentation de SCOTT sur l'animal, de RABINOVITCH chez l'homme).

On est ainsi arrivé à l'insuline-protamine-zinc actuellement dernière en date des nouvelles insulines :

Sa teneur en Zn est de 2 milligrammes 50 pour mille : au début il fallait, avant l'emploi, mélanger deux flacons, l'un contenant la protamine, l'autre l'insuline et le zinc.

Actuellement, l'insuline-protamine-zinc est un liquide trouble qu'il importe d'homogénéiser par agitation avant l'usage et qui contient en général

40 unités d'insuline par cc., c'est-à-dire présentant une concentration double de celle de l'insuline ordinaire.

L'injection doit en être strictement sous-cutanée, sinon (voie intra-veineuse), les effets sont les mêmes qu'avec l'insuline ordinaire.

Il faut noter que son action a d'abord été étudiée à l'étranger par HINSWORTH, BENNET, BARSKY et LEY, SMITH et Mac KEOWN, DRYSDALE, LAWRENCE, RABINOVITCH, JOSLIN, BEST, UMBER, etc., etc.

Son emploi en France a été plus tardif, notamment par RATHERY et TRAVERSE, SCHWAB, FROMENT, BOULIN, BARDY, BUGNARD et DARNAUD.

Ces essais pratiqués surtout chez l'adulte ont donné les résultats suivants :

L'Insuline-protamine-zinc abaisse lentement la glycémie qui commence à décroître de 3 à 5 heures après l'injection ; l'effet est maximum au bout de 8 à 15 heures et persiste 24 heures en moyenne. Le relèvement comme l'abaissement de la glycémie sont très lents et il n'y a pas de ces violentes oscillations glycémiques propres à l'insuline ordinaire chez certains sujets.

Au début, on a employé des doses d'I.P.Z. égales à celles de l'insuline ordinaire qu'on injectait précédemment aux malades : l'apparition de véritables effondrements de la glycémie oblige à diminuer les doses (R. BOULIN).

En pratique, la dose d'I.P.Z. doit être des $\frac{3}{4}$ environ de la dose d'insuline ordinaire pour obtenir un

effet égal ou supérieur: en effet, avec cette dose injectée en une seule piqûre, on a pu constater que dans les bons cas, la baisse de la glycémie était de 25 % plus importante que celle réalisée par l'insuline ordinaire, que les malades antérieurement désués le restaient et que ceux chez qui la glycosurie persistait avec l'insuline ordinaire la voyaient disparaître ou diminuer de 45 % en moyenne (BOULIN : 40 observations). De même l'acidose légère regresse, l'effet n'est pas assez rapide pour le traitement de l'acidose grave. Les insuccès (élévation de la glycosurie ou de la glycémie après le changement d'insuline), restent relativement rares (5 cas sur 36 dans la statistique BOULIN).

Il faut signaler de plus que l'I.P.Z. n'agit pleinement qu'au bout de 5 à 6 jours quand il y a eu accumulation des doses.

Des accidents hypoglycémiques sont possibles surtout avec des doses trop élevées et l'on ne devra pas dépasser 50 à 70 unités, doses d'ailleurs suffisantes dans la plupart des cas. Il est à noter d'ailleurs qu'un supplément de dose minime d'I.P.Z. ajouté à une dose antérieurement bien supportée peut suffire à déclancher des accidents :

Ces accidents d'hypoglycémie de l'I.P.Z. sont particulièrement sérieux du fait qu'ils sont durables, s'aggravent progressivement et surtout qu'ils ne s'accompagnent pas du cortège avertisseur habituel (sueurs, sensation de faim, troubles parétiques légers) même si la glycémie tombe à des taux très bas. Ces

effondrements glycémiques seraient assez fréquents les premiers jours.

Signalons enfin la possibilité avec l'I.P.Z. de céphalées violentes non expliquées par une baisse de la glycémie (auteurs américains, BOULIN).

De ces propriétés de l'Insuline-protamine-zinc, il résulte :

Qu'elle est inutilisable en cas d'urgence (coma diabétique), puisque son action ne débute, et lentement, qu'au bout de quelques heures.

Que son maniement est beaucoup plus délicat que celui de l'insuline ordinaire :

On ne l'emploiera que chez les malades dont on a étudié auparavant les réactions avec l'insuline ordinaire et qui sont bien équilibrés au moment où l'on fait le changement, astreints à un régime fixe et une activité régulière.

Au début, on pourra : ou bien remplacer la dose d'insuline ordinaire par les $\frac{3}{4}$ de cette dose de P.Z.I. en une seule injection, ou mieux, commencer le traitement par deux injections, l'une d'insuline ordinaire, l'autre d'I.P.Z., en donnant une dose globale légèrement inférieure, que ce soit une injection d'I.P.Z. le soir et une d'insuline ordinaire le matin (JOSLIN) ou bien l'inverse (RATHERY), les aliments féculents étant donnés par doses fractionnées dans les 24 heures.

Dans les cas favorables, on peut cesser l'insuline ordinaire au bout de 4 à 5 jours, mais dans tous les cas, il ne faudra augmenter l'I.P.Z. que très lente-

ment par petites fractions de deux unités (tous les 2 ou 3 jours par exemple : RATHERY), ne pas dépasser une dose totale de 50 à 60 unités et surtout faire des contrôles de glycémie les plus fréquents possible.

Parfois d'ailleurs, l'I.P.Z. n'agit qu'au bout de plusieurs semaines (RATHERY) : il faut attendre, modifier l'horaire des injections et, dans bien des cas, le traitement mixte reste indispensable (2 injections, l'une de P.Z.I., l'autre d'insuline ordinaire).

En conclusion de ces essais, surtout tentés chez l'adulte, on peut dire que, dans les bons cas, l'insuline-protamine-zinc a une action plus nette, plus lente et plus prolongée, qu'elle peut, par suite, permettre la piqûre journalière unique, mais que, assez souvent elle échoue et que dans tous les cas son emploi reste plus délicat et demande au début principalement de nombreux tâtonnements.

DEUXIEME PARTIE

Application de l'I.P.Z. au traitement du diabète infantile

Chez l'enfant, l'emploi de l'I.P.Z. devait, à priori, présenter un gros intérêt. Il s'agit, en effet, chez eux, de la forme la plus pure du diabète pancréatique, d'un diabète grave qui nécessite des doses élevées d'insuline et l'on conçoit dès lors l'intérêt de l'emploi de l'I.P.Z. qui permet la réduction des doses et cela d'autant plus que, assez souvent l'enfant a une tolérance très faible.

D'autre part, comme l'a montré P. MAURIAC, le diabète infantile est fréquemment, par suite de la grande instabilité nerveuse de ces enfants, un diabète « insulino-instable », pouvant présenter des chutes de glycémie importantes sous l'action de l'insuline, impossible à prévoir et sans rapport avec la glycosurie. Seule la répartition de la dose totale en plusieurs piqûres, avec 15 unités au maximum par injection, avait pu, dans une certaine mesure, les éviter. (NOBÉCOURT et DUCAS).

L'emploi chez ces enfants, de l'I.P.Z. à action plus

régulière, plus douce tout en étant plus active présentait donc un gros intérêt.

Pendant assez longtemps, les essais de la nouvelle insuline chez l'enfant se sont poursuivis à l'étranger uniquement.

C'est ainsi que l'on note, à ce sujet, une multitude de travaux, en particulier ceux de FREY (30 enfants traités en 1937, de UMBER, STÖRRING et FOLLWER, de LINNEWEH et EITEL (octobre 1938) en Allemagne; ceux de DRYSDALE (10 avril 1937, sur 10 cas), de JOSLIN, ROOT, etc., de ROOT, WHITE (janvier 1938), de MARBLE, WHITE, JOSLIN, de CAMPAGNE et BÆKHOLD ; JAKSON et BOYD; BENNETT, DAVIE et GARDNER, dans les pays anglo-saxons, de PEREZ DE LOS REYES, de LA TORRE et SUAREZ, etc., etc.

Ces auteurs sont d'accord sur le fait que l'I.P.Z. permet la réduction du nombre de piqûres :

JOSLIN, ROOT et P. WHITE ont pu remplacer les 3 ou 4 injections antérieures d'insuline ordinaire par une seule d'I.P.Z., cependant que FREY pensait que, si le malade avait 3 ou 4 injections antérieurement on pouvait difficilement les réduire à moins de deux. Pour UMBER, deux piqûres journalières restent nécessaires dans les diabètes graves.

Quant au gain que l'I.P.Z. permettrait de réaliser, la majorité des auteurs étrangers admettent qu'il est environ de un tiers (UMBER : 27 %), mais FREY estime que l'I.P.Z. n'entraîne pas une économie notable de dose et que, bien au contraire, assez souvent pour instaurer un traitement définitif, il faut augmenter la dose totale.

Ces auteurs sont arrivés à des doses maxima d'insuline assez considérables (FREY : 64 unités poursuivies longtemps). Pour ce qui est de la répartition des glucides : (on sait que RATHERY préconise de donner les H. de C. en doses fractionnées au cours de la journée). JOSLIN et ROOT ne modifient pas l'ordonnance des repas : seul le petit déjeuner correspondant à l'effet maximum de l'injection faite la veille au soir doit être enrichi en glucides. FREY refuse la piqûre unique (là ou antérieurement on faisait 3 et 4 piqûres d'ins. ordinaire) parce qu'elle obligerait de masser les glucides à un seul repas.

Dans tous les cas, tous les auteurs étrangers signalent les difficultés résidant dans la période de tâtonnements nécessaires pour passer de l'insuline ordinaire à l'I.P.Z.

Elles résultent dans la différence de durée d'action des deux insulines et ainsi, si l'on remplace d'emblée l'ins. ordinaire par l'I.P.Z. sans précautions, il existe une période de décalage où la quantité d'insuline est insuffisante et où l'on risque l'acidose, à laquelle succédera d'ailleurs, les jours suivants, l'accumulation du produit et des réactions hypoglycémiques.

Ces difficultés viennent aussi des incertitudes sur les doses à utiliser, et si, au début, la substitution est faite à doses égales, on sera souvent obligé, par la suite, de réduire la quantité d'I.P.Z.

De tout ceci, il résulte des avis différents quand à la technique à suivre pour le passage à l'I.P.Z :

Si les uns suppriment brusquement et complète-

ment l'insuline ordinaire, d'autres associent pendant quelques temps les deux insulines destinées à se compléter, et ainsi JOSLIN fait une piqûre d'I.P.Z. le soir et une d'insuline ordinaire le matin, DRYSDALE fait les deux piqûres à peu de temps d'intervalle, d'autres enfin injectent en une seule injection insuline ordinaire-P.Z.I., le mélange devant être utilisé assez rapidement, sinon il se détruit.

Quoiqu'il en soit, le changement d'insuline a pu paraître assez délicat pour que certains (FREY) demandent l'hospitalisation à ce moment et que d'autres la conseillent (DRYSDALE).

Les résultats du nouveau traitement ont été les suivants :

Après institution de l'I.P.Z. :

La glycosurie si elle était nulle auparavant reste nulle, ailleurs elle diminue.

La glycémie s'abaisse et cela dans de notables proportions.

L'acétonurie est le plus souvent plus favorablement influencée par l'I.P.Z. que par l'insuline ordinaire.

Quant aux accidents hypoglycémiques : les auteurs étrangers les croient plus rares avec l'I.P.Z. ; mais au lieu des manifestations habituelles (sueurs profuses, palpitations, tremblements), on voit le plus souvent des signes anormaux (migraine, apathie, somnolence, perte de connaissance subite) et il faut noter qu'il faut les attendre à un moment anormal (10 à 14 heures après l'injection), qu'ils n'ont aucun prodrome.

Pour les uns, enfin, (FREY), ils seraient, s'ils sont

reconnus à temps, plus facilement et plus rapidement curables que ceux dûs à l'insuline ordinaire, pour d'autres (DRYSDALE), ils sont particulièrement sévères.

Très souvent d'ailleurs, on n'a noté, et ce, malgré des glycémies extrêmement basses, aucun trouble fonctionnel ni général (PEREZ DE LOS REYES et collaborateurs).

Quant aux réactions locales, malgré des doses relativement élevées, elles ont été très rares.

Telles sont, très brièvement exposées, les conclusions des auteurs étrangers sur le traitement du diabète infantile par l'I.P.Z.

En France, jusqu'en fin 1938, il n'y eut que très peu d'observations d'enfants et si les trois importantes communications dues à RATHERY et à R. BOULIN doivent en comporter, la question de l'I.P.Z. y est traitée en général et les cas infantiles ne sont pas signalés plus particulièrement.

Nous ne connaissons qu'une observation de diabète infantile publiée par SCHWAB dans laquelle il s'agissait d'un enfant de neuf ans et demi, chez qui, sans aucun accident 20 unités de P.Z.I. remplaçant 30 unités d'insuline ordinaire ont permis l'abaissement de la glycémie de 2 gr. 75 à 0 gr. 75.

En novembre 1938, NOBÉCOURT et DUCAS ont fait une communication à la Société de pédiatrie portant sur huit cas de diabète infantile : ces enfants ont été suivis et traités par l'I.P.Z. à la polyclinique des Enfants Malades :

Il s'agit de quatre filles et de quatre garçons dont les âges varient entre 7 et 17 ans, parfaitement équilibrés au point de vue régime et insuline, quand, en février 1938, on a institué le traitement à l'I.P.Z.

Ce sont leurs observations, consignées dans cette thèse qui ont donné les résultats et les conclusions qui les suivent.

Observations

OBS. n° 1. — P... André est né le 28 février 1923. Son diabète a été reconnu en 1931 ; depuis octobre 1932 il est suivi à la policlinique.

C'est un diabète équilibré avec un régime (100 gr. de glucides) et 50 à 60 unités d'insuline ordinaire réparties en trois injections quotidiennes.

La glycosurie varie entre 20 et 40 grammes ; il y a très souvent de l'acétone dans les urines, parfois en quantité importante (menace de coma en janvier 1936). Les glycémies ont toujours montré des chiffres supérieurs à 2 (entre 2,09 et 2,90) .

Le 15 octobre 1935 l'enfant a fait une crise d'hypoglycémie avec syncope (à ce moment sa glycémie était de 0 gr. 48) ; assez souvent il est sujet à de la céphalée.

Le poids et la taille sont respectivement en janvier 1938 33 kg. 250 et 1 m. 37.

Le 9 février 1938 on met ce malade à l'I.P.Z. ; il en reçoit une injection le matin de 40 unités, le soir il reçoit 20 unités d'endopancrine, le régime n'étant pas modifié, et on note :

— les premiers jours, quelques malaises passagers, des douleurs dans les jambes ;

— le 15 février, une somnolence qui dure trois-quarts d'heure.

Jusqu'en juin 1938, le malade continue à recevoir 40 unités d'I.P.Z. et 20 unités d'endopancrine en 2, puis une

injection ; puis, à partir de juin, une seule piqure de 40 à 50 unités d'I.P.Z.

La glycosurie pendant ce nouveau traitement oscille entre 40 et 50 grammes ; l'acétone a complètement disparu des urines.

Une glycémie faite le 16 mai 1938 montre 2 gr. 16 de glucose par litre ; le 22 juin 1938 : 1 gr. 69 ; le 19 octobre : 1 gr. 65.

De temps en temps on note des malaises qui restent très légers.

La taille et le poids étaient passés, en janvier 1938, respectivement à 147 cm. et 40 kg. 750.

OBS. n° 2. — P... Jacques est âgé de quinze ans. Il est diabétique depuis l'âge de 9 ans. Il s'agit d'un diabète bien toléré grâce à un régime comprenant 120 gr. de glucides préformés, 80 de lipides et 70 de protides, et grâce à l'administration quotidienne d'insuline à la dose de 30 à 40 unités réparties en 2 ou 3 injections. Il supporte mal les injections de plus de 20 unités et a fait à plusieurs reprises des accidents de type comitial avec des doses plus fortes.

Sa glycosurie oscille entre 5 et 10 grammes, parfois elle monte à 20 gr., rarement elle est nulle. L'acétonurie est, le plus souvent légère. Des glycémies successives ont montré une quantité de sucre sanguin oscillant entre 1 gr. 90 et 2 gr. 20 par litre ; cependant, le 3 février 1938 la quantité de sucre était, à jeun, de 3 gr. 80. ,

Son poids en février 1938 était de 37 kg. 900, sa taille de 151 cm.

Le 9 février 1938 on essaie le traitement par l'I.P.Z. en injectant 40 unités d'I.P.Z. le matin et 10 unités d'insuline ordinaire le soir : le sucre et l'acétone disparaissent.

Le 11 février, dans la nuit, apparaît une sensation de fatigue qui passe avec l'ingestion de gâteaux : on supprime alors l'endopancrine. L'enfant supporte très bien l'I.P.Z. : sucre et acétone ont disparu.

Le 2 mars, l'enfant est nerveux la nuit.

Le 16 mars, il présente le soir de légers malaises. (La mère remarque l'influence très nette de la nouvelle insuline sur l'acétone.)

Le 6 avril (toujours 40 unités à 8 heures du matin) : légère glycosurie le matin, rien le soir.

Le 6 juillet, le diabète est toujours bien supporté.

Le 12 juillet 1938 : l'enfant a eu dans la nuit un malaise avec tremblement, fringale qui l'ont réveillé. L'ingestion de sucre a immédiatement calmé ces manifestations.

Le sucre a tendance à augmenter dans les urines les derniers temps (oct. 38 : 40, 45 gr. par litre). A la suite d'écarts de régime, l'acétone réapparaît dans les urines.

Les glycémies faites ont montré des chiffres de 1 gr. 76 et 1 gr. 96 en juillet et octobre 1938.

Une hypoglycémie provoquée avait montré (le 30-3-38 : 40 unités d'I.P.Z., le soir à 8 heures) les chiffres suivants :

à 8 heures du matin : 1 gr. 38 ; à 10 h. : 2 gr. 36 (petit déjeuner) ; à 15 h. 30 : 1 gr. 36 ; à 17 h. 30 : 1 gr. 02. Le poids est passé à 49 kg. et la taille à 158cm. (12-10-38)

OBS. n° 3. — D... Jeannine, âgée de 14 ans est suivie à la polyclinique depuis février 1937, elle est traitée depuis cette date par le régime et des injections quotidiennes de 30 à 40 unités d'endopancrine (répartie en 2 injections).

Le diabète est bien supporté : la glycosurie est en général légère (absente ou de 1 ou 2 gr.). Il n'y a pas d'acétone dans les urines. Des glycémies successives ont

montré que le sucre sanguin oscillait entre 1 gr. 10 et 2 gr. 10 par litre.

Le poids et la taille étaient respectivement : 40 kg. 700 et 156 cm. en février 1938.

A noter que l'enfant supporte mal les injections de plus de 15 unités.

Le 23 mars on commence l'I.P.Z., 40 unités avant le repas du soir, puis rapidement 20 unités seulement. Le 16 juin 1938, on fait une courbe d'hypoglycémie provoquée (20 unités, le soir). Elle montre : 1 gr. 32 à 11 h. 30 le lendemain, et 1 gr. 22 à 18 heures.

On diminue ensuite l'I.P.Z. à 14 unités puis on remonte à 18 puis 26 unités. Le 22 juin avec cette dose et de la glycosurie se produit une crise hypoglycémique :

Aucun prodrome, l'enfant bave, présente de la contracture buccale et tombe dans un coma qui dure jusqu'à 9 heures du matin : il cesse après injection de sucre.

Jusqu'en 1939, le diabète est très bien supporté avec 14 unités faites le soir. La glycosurie comme l'acétourie sont nulles.

Mais le sucre augmentant, on est obligé d'augmenter l'insuline jusqu'à 38 unités. Le 25 janvier 1938, nouvelle crise d'hypoglycémie : la malade a à peine le temps d'appeler et est prise de tremblements, de palpitations. Evolution favorable très rapide par injection de sucre.

Le poids et la taille en février 1939, sont de 43 kgs et 162 cms.

OBS. N° 4. — M... Janine a 13 ans, elle est diabétique depuis l'âge de 7 ans. Traitement : régime et 30 à 40 unités d'endopancrine en 2 ou 3 injections.

Diabète bien supporté présentant : une glycosurie permanente oscillant entre 20 et 30 grammes, une acéto-

nurie réduite à l'état de traces, des glycémies successives ont donné des chiffres variant entre 2,05 et 3,50.

La taille et le poids en 1937 (octobre) sont de 137 cms et 35 kgs. Le 16 décembre, on essaie l'insuline-tannin (2 injections de 15 unités). L'essai n'est pas poursuivi (abaissement du sucre trop rapide, injections très douloureuses).

Le 9 février 1938, on commence l'I.P.Z. : injection unique à midi de 40 unités qui sont bien supportées. la glycosémie diminue, la glycémie tombe à 0 gr. 74 par litre. Pendant le mois de mars, le matin, se produisent de légers troubles qui cèdent à l'absorption de lait.

Le 11 juin 1938, on fait une courbe d'hypoglycémie provoquée (régime habituel, injection de 40 unités la veille au soir).

La glycémie baisse à 1 gr. 12 à 15 h. 30 et à 0 gr. 87 à 18 h. 30.

Au mois d'août 1938, à la suite d'écarts de régime, apparaît une glycosurie de 20-35 gr. en même temps que l'on constate aux cuisses une mauvaise résorption de l'I.P.Z. (lipodystrophie locale).

On ajoute 10 unités d'endopancrine le matin, qu'on supprime le 20 novembre.

Le sucre urinaire persiste entre 20 et 30 grammes. L'acétone est absent des urines.

Le poids et la taille, le 2 novembre, étaient respectivement de 40 kgs. 800 et 144 cms.

OBS. N° 5. — T... Adrienne, née le 31 juillet 1921, est diabétique depuis l'âge de 9 ans, son diabète ayant été découvert parce qu'elle présentait polyurie, polydipsie, ainsi qu'une vulvite.

Diabète grave : il y a deux ans, coma qui a duré 48 heures. Entre le 8 juin et le 1^{er} juillet 1938, cette jeune

filles a été traitée à la polyclinique, recevant outre le régime, 65 unités d'endopancrine réparties en trois piqûres. La glycémie faite le 8 juin 1938, montre un glucose sanguin à 2 gr. 89.

Le 1^{er} juillet, la malade est mise à l'I.P.Z. (40 unités le matin). Dans la journée, elle présente dans les urines sucre et acétone en abondance, le 2 juillet des malaises (nausées, somnolence). On trouve : acétone + + dans les urines.

On fait néanmoins 1 cc. de P.Z.I. mais l'acétone augmentant, on est obligé de faire quatre injections d'endopancrine de 20 unités chacune.

Le 3 juillet, acétone et sucre diminuant, on fait 60 unités. Le 4, ils ont disparu : on refait 60 unités. La malade est laissée à cette dose d'endopancrine. En septembre, elle fait des abcès de la cuisse.

Le 4 octobre, elle est remise à l'I.P.Z. : le premier jour, 30 unités d'I.P.Z. plus 20 d'endopancrine le matin, 40 d'I.P.Z. le soir ; le deuxième, 40 unités d'I.P.Z. matin et soir qui sont bien supportés. En octobre 1938, on diminue cette dose, et depuis, on ne fait plus que 35 unités d'I.P.Z. matin et soir.

Le 10 octobre 1938, le sucre sanguin était à 0 gr. 70, le chiffre urinaire garde les mêmes chiffres, l'acétone reste absent des urines. Poids et taille n'ont pas varié depuis le début du traitement.

Obs. N° 6. — Jean V... est né le 22 juillet 1921. Son diabète a été reconnu en 1934.

Il est traité à la polyclinique depuis octobre 1935, recevant 30 unités par jour d'endopancrine (en 2 ou 3 piqûres), outre son régime.

Des glycémies successives ont montré un sucre sanguin variant entre 0 gr. 82 et 1 gr. 34; la glycosurie

oscille entre 10 et 15 grammes, les recherches d'acétone ont été négatives ou bien ont montré de très légères traces.

La taille et le poids étaient respectivement en juin 1938, de 1 m. 63 et 50 kgs.

Le 25 juin 1938, on remplace l'insuline ordinaire par une injection unique, faite le matin, d'I.P.Z., d'abord à la dose de 3/4 de cc. puis un cc. L'enfant présente alors de très légers malaises disparaissant spontanément, survenant le matin et n'ayant duré que quelques jours.

Le 29 juin, la glycémie était de 0 gr. 89 par litre. La glycosurie se maintient entre 9 et 13 grammes par litre. L'acétone reste absent ou réduit à l'état de traces très légères.

La taille est restée stationnaire, le poids a augmenté de 2 kgs. entre juin et novembre 1938.

OBS. N° 7. — S... Jacques est né le 29 mai 1922. Son diabète a été découvert il y a cinq ans. Il vient consulter aux Enfants-malades, le 27 avril 1937 et présente alors une glycémie à 3 gr. 44, 38 gr. de sucre dans les urines et une réaction à l'acétone positive. On le met au régime et à 60 unités d'endopancrine (en 3 piqûres).

Avec ce traitement : la glycosurie oscille entre 15 et 30 grammes, avec plusieurs poussées à 40 gr., si bien que l'on est obligé d'augmenter momentanément l'insuline à 80-88 unités. Ces poussées sont d'ailleurs expliquées par : un abcès dentaire, une angine, une otite (mars 38).

L'acétone est le plus souvent présent dans les urines. La glycémie oscille entre 2 et 4 grammes. Assez fréquemment, l'enfant présente de la céphalée, des palpitations.

Taille et poids sont le 15 juin 1938, respectivement, de 168 cms. et 51 kgs.

Le 22 juin, on commence l'I.P.Z. (depuis le 15, il recevait 90 unités d'endop. en 3 piqûres).

On fait d'abord 40 unités d'I.P.Z. et 20 unités d'endop. qu'on est obligé de porter à 40.

Le 28 juin (sucre, acétone + +) on est obligé de faire 52 unités d'I.P.Z. et 40 d'endop.

Puis, jusqu'en octobre 1938 : 80 unités d'I.P.Z. seulement : elles sont bien tolérées (sucre urinaire : traces, acétone : 0, glycémie à 1 gr. 15).

En novembre 1938, il apparaît une scléro-atrophie des fesses. Le poids et la taille sont respectivement à 54 kgs. et 170 cms.

OBS. 8. — C... Gisèle, fillette âgée de 7 ans 5 mois. Diabète découvert en 1933. Diabète grave avec une marge de tolérance insulinique très étroite. Hépatomégalie importante.

En août 1937, coma diabétique qui dure 12 heures.

Au début de l'année 1938, elle est équilibrée par le régime et 30 unités par jour d'endopancrine (en 3 injections).

La glycosurie oscille entre 2 et 9 grammes, pas d'acétone dans les urines. La glycémie à jeun est autour de 3 grammes. La taille est de 102 cms, le poids de 16 kgs.

Le 9 février 1938, on essaie l'I.P.Z. : injection unique de 20 unités faite avant le déjeuner. Pendant quelques jours, elle est bien supportée. Puis, malaises le matin : on fait alors l'injection à 7 heures du matin, elle est bien supportée (dans les urines, ni sucre, ni acétone).

Dans la nuit du 28 février : cauchemars, agitation.

Le 8 mars, petit malaise le matin.

Le 9 mars, la glycémie à jeun est de 1 gr. 24.

Les jours suivants, petits malaises répétés ; le 16

mars, syncope brutale avec perte de connaissance (durée 1/4 d'heure, cède à l'absorption de sucre).

Malgré ces troubles, une glycosurie de 15 à 20 grammes réapparaît.

Le 30 mars, on fait une courbe d'hypoglycémie provoquée (injection à 7 heures de l'I.P.Z., 20 unités), la glycémie qui est de 3 gr. 31 à 8 heures du matin, est à 11 heures à 3 gr. et à 18 h. 30, à 2 gr. 94.

Le 27 avril, à 3 heures du matin, apparaît une violente crise d'hypoglycémie avec convulsions, incontinence des sphincters. La mère fait une injection d'eau sucrée qui fait sortir l'enfant du coma mais est cause les jours suivants d'un abcès de la cuisse.

On quitte alors l'I.P.Z. et on reprend l'endopancrine au taux antérieur de 30 unités (ce n'est que longtemps après que l'on a pu reprendre l'I.P.Z.

La taille et le poids ont évolué normalement.

De ces huit observations, découlent certaines constatations :

La réduction du nombre d'injections a toujours été possible : elle s'est faite à une injection si l'on en faisait deux ou parfois trois auparavant ; mais, assez souvent, quand le diabète était traité par trois injections d'insuline ordinaire, deux injections d'I.P.Z. sont restées nécessaires.

La réduction des doses n'a en général pas été possible. (Dans trois cas même, on a été obligé d'augmenter les doses), et cela peut sans doute, mais en partie seulement, être expliqué par le fait que le diabète infantile est le plus souvent un diabète essentiellement évolutif.

Des doses importantes d'I.P.Z. ont pu être continuées très longtemps sans incidents (80 u. dans un cas).

L'institution du traitement, qui avait été très délicat dans les premiers cas traités, a été plus facile ultérieurement : en aucun cas, elle n'a nécessité l'hospitalisation, mais une éducation spéciale des parents qui, bien souvent surveillaient leurs enfants la nuit.

Dans l'ensemble, les tâtonnements du changement d'insuline ont confirmé les résultats des auteurs étrangers, quant à l'horaire et à l'association des deux produits, un seul échec a été enregistré, il s'agissait d'ailleurs d'un diabète tout particulièrement grave et insulino-instable.

Les résultats du nouveau traitement sur la glycémie ont été très nets : dans tous les cas, il y a eu une baisse importante du chiffre du sucre sanguin, beaucoup plus considérable qu'avec l'insuline ordinaire et souvent à des chiffres normaux ou subnormaux.

D'ailleurs, les courbes d'hypoglycémie provoquée qui ont été faites, ont montré, de même que parfois les accidents, que très souvent survenaient de grosses variations tout à fait innatendues de la glycémie, semblant démontrer, comme l'a constaté BOULIN chez les adultes une résorption inégale de l'I.P.Z. suivant les moments.

Celle-ci n'a pas eu une action plus nette que l'insuline ordinaire sur la glycosurie ; dans la plupart de

nos cas, au contraire, après le changement d'insuline, la quantité de sucre urinaire a augmenté ; dans un seul cas, elle a diminué.

L'influence sur l'acétone urinaire est beaucoup plus nette : s'il était antérieurement à l'état de traces, il disparaissait, si sa « présence » avait été constatée, elle devenait de simples traces.

Quant à l'accroissement statural et pondéral de ces enfants, il a été satisfaisant pendant la durée du traitement à l'I.P.Z. Nous n'avons constaté pendant ce temps, aucune complication de la série diabétique.

Les accidents d'hypoglycémie, peut-être du fait des quantités employées, ont été assez fréquents.

Ils ont consisté soit en malaises vagues survenant de préférence le matin, l'injection étant faite le soir, et facilement curables, soit en réactions beaucoup plus graves à type de coma et de convulsions.

Il est à noter que ces accidents sont survenus de façon tout à fait inopinée (la nuit pendant le sommeil ou bien arrêtant l'enfant brusquement au milieu de ses jeux).

Par contre, nous avons pu constater des chutes de glycémies assez importantes sans aucun trouble fonctionnel.

Tous ces troubles hypoglycémiques sont d'ailleurs devenus plus rares avec un contrôle plus sévère du traitement (et notamment avec l'établissement de seringues avec une graduation nouvelle).

Assez souvent la nouvelle insuline a été cause de céphalées fugaces, restées inexplicées.

Enfin, par deux fois, nous avons constaté des réactions locales à la nouvelle insuline : tels que des nodules fibreux et la formation d'une lipodystrophie locale.

CONCLUSIONS

Ces quelques résultats vont nous permettre un certain nombre de conclusions, et tout d'abord, de dire :

Le gros, l'énorme avantage de l'I.P.Z., et celui-ci tout particulièrement prisé par les enfants, est la réduction du nombre d'injections.

L'I.P.Z. permet en outre, dans la plupart des cas, un abaissement de la glycémie beaucoup plus important que celui obtenu avec l'insuline ordinaire, l'acétonurie aussi est plus favorablement influencée.

Par contre : la glycosurie n'est pas améliorée par le changement d'insuline, souvent même, elle augmente.

Nous n'avons pu constater le gain d'insuline obtenu par presque tous les auteurs.

Enfin, le maniement de l'I.P.Z. est beaucoup plus difficile : des tâtonnements délicats sont nécessaires au début du traitement, et, au cours de celui-ci, on voit souvent des variations glycémiques importantes, d'autant plus dangereuses qu'imprévisibles.

Il y aurait donc intérêt à ce que le traitement par l'I.P.Z. se fit toujours sous une surveillance médicale très sévère ; malgré de gros avantages, la nouvelle insuline n'est pas parfaite, nous espérons qu'elle ne sera qu'une étape vers la découverte d'une insuline plus maniable.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
NOBÉCOURT

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BARDY-BUGNARD-DARNAUD. — Les effets de l'insuline-protamine-zinc chez les diabétiques. *Gaz. des Hôpitaux*, N° 52, 1938.
- BOULIN. — Traitement du diabète sucré par l'I.P.Z. *Bulletin de la Soc. Méd. des Hop. de Paris*, N° 12 du 4 avril 1938.
- BOULIN. — Les nouvelles insulines. *Presse Méd.* du 26 janvier 1938.
- BROCON et SCHWAB. — Insuline-gélatine-zinc et ins. prot. zinc. *Paris Médical* du 18 septembre 1937.
- DRYSDALE. — Traitement du diabète juvénile par l'I.P.Z. *The Journal of the Amerie Méd. Assoc.* du 10 avril 1937.
- FREY. — Effets retardés de l'I.P.Z. dans le diabète de l'enfance. *Medizinische Klinik* du 24 déc. 1937.
- JOSLIN MARBLE ROOT. — Traitement du diabète infantile par l'ins.-dépôt. *Mél. Klin* du 22 oct. 1938.
- NOBÉCOURT et DUCAS. — Communication faite à la Société de Pédiastrie, le 13 novembre 1938.
- RATHERY-FROMENT-DETRAVERSE. — Les indic. et mode d'emploi de l'I.P.Z. *Bull. de l'Ac. de Méd.* du 26 juillet 1938.
- RATHERY. — Sur la P.Z.I. *Paris Médical* du 4 déc. 1937.
- ROOT, WHITE, MARBLE et STOLTZ. — Traitement diab. inf. par la P.Z.I. *Journ. Am. Méd. Ass.*, 28 janv. 1936.

SCHWAB. — Traitement du diab. par une nouvelle insuline l'I.P.Z. *Bull. Ac. Méd.*, 22 juin 1937.

SPRAGUE, BLUM, OSTERBERG. — L'I.P.Z. et d. inf. *J. M. A. Assoc.*, N° 20, 1936.

UMBER, STÖRRING et FOLLMER. — Traitement du D I par l'I.P.Z. *Klin. Woche*, 26 mars 1938.

